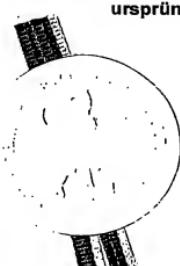


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND 19.08.03

REC'D 15 SEP 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:** 102 38 853.9**Anmeldetag:** 24. August 2002**Anmelder/Inhaber:** Philips Corporate Intellectual Property GmbH,
Hamburg/DE**Bezeichnung:** Verfahren zur lokalen Erwärmung mit
magnetischen Partikeln**IPC:** A 61 F, A 61 N**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 7. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



ZUSAMMENFASSUNG

Verfahren zur lokalen Erwärmung mit magnetischen Partikeln.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren sowie ein System zur lokalen Erwärmung von einem Zielbereich eines Objekts durch Änderung der Magnetisierung von magnetischen oder magnetisierbaren Substanzen. Dabei wird ein Magnetfeld mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke erzeugt, dass sich in dem Zielbereich ein erster Teilbereich (301) mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter, den ersten Teilbereich umgebenden Teilbereich (302) mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt. Dann wird die räumliche Lage der beiden Teilbereiche in dem Zielbereich so lange mit einer bestimmten Frequenz verändert, dass die Partikel durch häufige Änderung der Magnetisierung sich bis zu einer gewünschten Temperatur erwärmen.

Fig. 2

PHDE020195

4

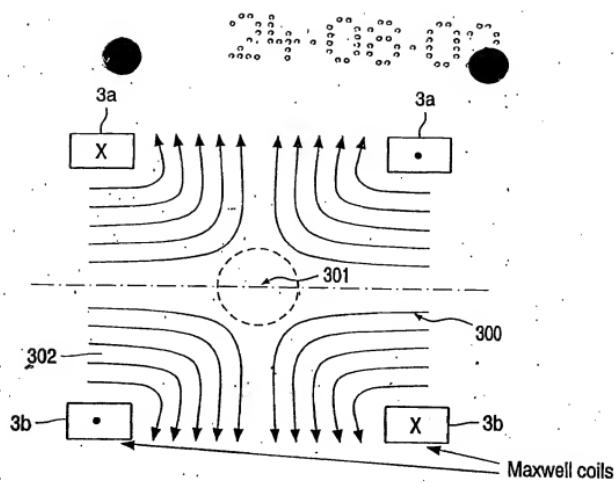


FIG. 2

BESCHREIBUNG

Verfahren zur lokalen Erwärmung mit magnetischen Partikeln.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren sowie ein System zur lokalen Erwärmung von Bereichen eines Objekts durch Änderung der Magnetisierung von magnetischen oder magnetisierbaren Substanzen.

Solche Verfahren und Systeme sind beispielsweise aus der Medizin bekannt. Bei der sogenannten Hyperthermie und Thermoablation wird krankhaftes Gewebe auf bestimmte Temperaturen erwärmt, wodurch das Gewebe stirbt oder zerstört wird.

Ein Problem bei der Hyperthermie allgemein besteht darin, dass in der Regel eine genau lokalisierbare und vor allem homogene Erwärmung einer Zielregion des Körpers nur schlecht oder nur mit großem gerätespezifischen Aufwand möglich ist. Um die Hyperthermie möglichst auf erkranktes Gewebe zu beschränken, ist eine Begrenzung der Erwärmung auf die zu behandelnde Region von besonderer Bedeutung..

Aus der Druckschrift DE19937492 ist ein Magnetfeldapplikator zur Aufheizung von magnetischen oder magnetisierbaren Substanzen oder Festkörpern in Teilen eines Objekts bekannt. Die Anordnung besteht aus einem aus Ferritbausteinen aufgebauten Magnetjoch mit Polschuhen sowie um die Polschuhe gewickelte Spulen. Zwischen den Polschuhen ist ein Einschubraum ausgebildet, in den das zu behandelnde Objekt zu positionieren ist. Während des Betriebs wird der gesamte Einschubraum und somit der gesamte darin befindliche Teil des Objekts von einem magnetischen Wechselfeld durchflossen.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren und ein System zur Erwärmung eines einstellbaren Zielbereichs eines Objekts zu entwickeln.

Gelöst wird diese Aufgabe mit einem Verfahren zur Erwärmung von in einem Zielbereich befindlichen magnetischen Partikeln, mit den Schritten

- a) Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Zielbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
- b) Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Zielbereich so lange und mit einer solchen Frequenz, dass sich der Zielbereich erwärmt.

Bei dem erfundungsgemäßen Verfahren werden magnetische Partikel verwendet, die in dem zu erwärmenden Zielbereich des Objekt vorhanden sind. Das Objekt kann aufgrund seiner internen Struktur diese Partikel ständig enthalten. Alternativ können diese Partikel, beispielsweise durch eine Flüssigkeit, vor der Erwärmung in das Objekt eingebracht werden.

Im Zielbereich wird ein räumlich inhomogenes Magnetfeld erzeugt. In dem ersten Teilbereich ist das Magnetfeld so schwach, dass die Magnetisierung der Partikel nicht gesättigt ist. Unter Einfluss eines Magnetfeldes mit einer bestimmten Feldstärke sind magnetische Partikel nicht gesättigt, wenn sich die Magnetisierung der Partikel mit einer Erhöhung der Feldstärke des Magnetfeldes ändert. Dieser erste Teilbereich ist vorzugsweise ein räumlich zusammenhängender Bereich; er kann ein punktförmiger Bereich sein, aber auch eine Linie, eine Fläche oder ein Volumen. In dem zweiten Teilbereich (d.h. in dem außerhalb des ersten Teils verbleibenden Rest des Zielbereichs) ist das Magnetfeld genügend stark, um die Partikel in einem Zustand der Sättigung zu halten. Unter Einfluss eines Magnetfeldes sind magnetische Partikel gesättigt, wenn sich bei Erhöhung der Feldstärke des Magnetfeldes ihre Magnetisierung im Vergleich zum nicht-gesättigten Zustand deutlich weniger ändert.

Der Zustand der Sättigung ist abhängig von der Art der verwendeten magnetischen

Partikel und ist in der Regel durch ihre physikalische Struktur oder Festkörperstruktur

- bedingt. Die Magnetisierung ist beispielsweise gesättigt, wenn die Magnetisierung nahezu aller Partikel in ungefähr der Richtung des äußeren Magnetfeldes (zweiter Teilbereich) ausgerichtet ist, so dass mit einer weiteren Erhöhung des Magnetfeldes die Magnetisierung dort wesentlich weniger zunimmt als im ersten Teilbereich bei einer 5 entsprechenden Erhöhung des Magnetfeldes. Bei anderen magnetischen Partikeln ist der Zustand der Sättigung erreicht, wenn bei einer überwiegenden Anzahl innerer magnetischer Bereiche die jeweilige Magnetisierung in Richtung des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet ist.
- 10 Wird die räumliche Lage des ersten Teilbereichs ein wenig verändert, so ändert sich dabei die Magnetisierung derjenigen Partikel, die sich in dem ersten Teilbereich befinden oder die von dem ersten in den zweiten Teilbereich oder umgekehrt wechseln. Durch diese Magnetisierungsänderung entstehen, beispielsweise durch bekannte Hysterese-Effekte oder hysterese-ähnliche Effekte in den Partikeln oder durch Anregung 15 von Partikelbewegungen, Wärmeverluste, und die Temperatur des die Partikel umgebenden Mediums in einem Erwärmungsbereich wird erhöht. Wird der erste Teilbereich des Magnetfeldes durch den gesamten Zielbereich verschoben, so entspricht der Erwärmungsbereich dem Zielbereich. Je kleiner der erste Teilbereich ist, desto geringer ist die Größe des minimalsten Erwärmungsbereichs.
- 20 Da bei einmaliger Änderung der Magnetisierung nur relativ wenig Wärme entsteht, muss diese mehrmals geändert werden. Die notwendige Anzahl der Änderungen, also die Frequenz, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes, und die damit zusammenhängende Temperaturhöhung des die Partikel umgebenden Mediums in dem Erwärmungsbereich ist abhängig von der Partikelkonzentration, von der Wärmeentstehung pro 25 Änderung (wiederum abhängig von der Partikelstruktur und der Geschwindigkeit der Ummagnetisierung) und der Wärmeabfuhr in die den Erwärmungsbereich umgebenden Bereiche.

- Weitere Vorteile gegenüber Verfahren aus dem Stand der Technik ergeben sich aus der Verwendung von zwei Teilbereichen mit unterschiedlichen Magnetfeldern, wobei der erste Teilbereich mit niedriger Feldstärke in dem zweiten Teilbereich mit hoher Feldstärke befindet und das Magnetfeld des zweiten Teilbereichs den gesamten Zielbereich durchflutet. Ist der Zielbereich ein kleiner Teil eines Objekts, so kann das Magnetfeld des zweiten Teilbereichs auch den Zielbereich umgebende Bereiche des Objekts oder das gesamte Objekt durchfluten. Die zur Erwärmung notwendige Verschiebung des ersten Teilbereichs geschieht dann ausschließlich innerhalb des Zielbereichs, sodass sich in den Bereichen außerhalb des Zielbereichs zwar die Feldstärke des Magnetfelds des ersten Teilbereichs, aber nicht die Magnetisierung der Partikel ändert. Vorteilhafterweise werden dadurch die den Zielbereich umgebenden Bereiche nicht erwärmt, da sich die dort befindlichen magnetischen Partikel in der Sättigung befinden. Zudem ist es nicht erforderlich, zur Vermeidung der Erwärmung von umliegenden Bereichen die magnetischen Partikel ausschließlich im Zielbereich zu positionieren. Dies ist bei medizinischen Anwendungen vorteilhaft, bei denen die magnetischen Partikel beispielsweise durch die Blutbahn in den Zielbereich gelangen und daher auch in den umliegenden Bereichen vorhanden sind.

- Durch eine geringe Größe des ersten Teilbereichs kann erreicht werden, dass ein fast beliebig geformter Zielbereich durch eine rasterartige Veränderung der räumlichen Lage des ersten Teilbereichs erwärmt werden kann. Je kleiner der erste Teilbereich ist, desto feiner kann die Rasterung und desto beliebiger die Form des Zielbereichs sein. Weiterhin kann der Zielbereich in verschiedene Unterbereiche aufgeteilt werden, denen jeweils unterschiedliche Mengen an Wärme zugeführt werden. Bestehen die Unterbereiche aus ähnlichen Materialien, so werden sie unterschiedlich warm. Bestehen die Unterbereiche aus verschiedenen Materialien, so kann der gesamte Zielbereich durch gezielte Anpassung der jeweiligen Erwärmungen der Unterbereiche nahezu homogen erwärmt werden. Dazu kann beispielsweise die Frequenz oder die Dauer der Erwärmung den jeweiligen Unterbereichen angepasst werden. Oder der Zielbereich wird für eine effektivere Erwärmung bewusst inhomogen erwärmt (z.B. äußere Bereiche stärker als innere).

- Eine Möglichkeit zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche besteht darin, dass eine zur Erzeugung des Magnetfeldes vorgesehene Spulen- und/oder Permanentmagnet-Anordnung (oder Teile davon) einerseits oder das Objekt mit dem zu erwärmenden Bereich andererseits relativ zueinander verschoben werden. Dies ist eine bevorzugte Methode, wenn mit sehr starken Gradienten sehr kleine Objekte behandelt werden und die zur Erwärmung notwendige Frequenz gering ist. Demgegenüber beschreibt Anspruch 2 eine bevorzugte Ausgestaltung, die keine mechanischen Bewegungen erfordert. Die räumliche Lage der beiden Teilbereiche lässt sich dabei relativ schnell verändern, was zusätzliche Vorteile bei der Entstehung von Wärme bietet und hohe Frequenzen erlaubt.

- Die magnetischen Partikel, die für das erfundungsgemäße Verfahren geeignet sind, sollten Abmessungen haben, die klein gegenüber der Größe der Bereiche sind, die durch das erfundungsgemäße Verfahren erwärmt werden sollen. Weiterhin sollte die Magnetisierung der Partikel bei möglichst geringen Feldstärken des Magnetfeldes in die Sättigung gelangen. Je geringer die dafür erforderliche Feldstärke ist, desto geringer ist zwar die Erwärmung pro Änderung der Magnetisierung, aber desto höher ist das räumliche Auflösungsvermögen bzw. desto schwächer kann das im Zielbereich zu erzeugende (externe) Magnetfeld sein. Beim Einsatz des Verfahrens für medizinische Untersuchungen ist darüber hinaus wichtig, dass die Partikel nicht toxisch sind.

- Bei der Ausgestaltung nach Anspruch 3 sind die Partikel so klein, dass sich in ihnen nur eine einzige magnetische Domäne (die Monodomäne) ausbilden kann bzw. keine Weiß'schen Bereiche entstehen können. Die Abmessungen der Partikel müssen dabei im Nanometerbereich liegen. Solche Partikel werden beispielsweise in Kontrastmitteln für MR-Untersuchungen (MR=Magnetresonanz) eingesetzt. Solche Partikel haben eine Größe von 5 bis 10 nm. Bei größeren Abmessungen der Partikel können kleinere Feldstärken ausreichen, um eine Sättigung der Magnetisierung der Partikel zu gewährleisten. Jedoch dürfen die Abmessungen nicht so groß werden, dass sich in den Partikeln

- mehrere magnetische Domänen bzw. Weiß'sche Bereiche ausbilden können. Bei derzeit bekannten Partikeln liegen geeignete Partikelgrößen daher in einem Bereich von 2 nm bis ca. 800 nm, wobei die obere Grenze auch von dem Material abhängt. Ein für Monodomänen-Partikel geeignetes Material ist beispielsweise Magnetit (Fe_3O_4). Die Angabe
5 der Partikelgröße ist beispielhaft zu verstehen, wichtiger sind hier die Materialeigenschaften.

- Bei der Ausgestaltung nach Anspruch 4 werden demgegenüber größere Partikel verwendet, in denen sich eine Anzahl magnetischer Domänen ausbilden kann. Im Hinblick auf das räumliche Auflösung sollten diese Partikel aus einem magnetischen Material bestehen, das bei niedriger magnetischer Feldstärke in Sättigung ist (was eine niedrige Sättigungssinduktion voraussetzt). Diese Voraussetzung kann bei der Weiterbildung nach Anspruch 5 entfallen. Weil die Partikel dabei nur eine dünne Schicht aus magnetischem Material aufweisen, ist auch dann eine magnetische Sättigung bei niedriger
15 Feldstärke gewährleistet, wenn die Schicht nicht aus einem Material mit niedriger Sättigungssinduktion besteht.

- Die Ausgestaltung nach Anspruch 6 erlaubt es, die Partikel bei medizinischen Untersuchungen auf einfache Weise zu applizieren. Benutzt man eine Dispersion mit den
20 Monodomänen-Partikeln gemäß Anspruch 3, dann kann diese Dispersion in die Blutbahn injiziert werden, um eine Anreicherung der Partikel in dem zu erwärmenden Gewebe zu erreichen. Solche Dispersionen sind nicht toxisch und sowohl aus bisherigen magnetischen Hyperthermie- und Thermoablationsverfahren als auch zur oben erwähnten Kontrasterhöhung aus MR-Verfahren bekannt. Bei MR-Verfahren sind die Partikel
25 dabei so klein (5 bis 10 nm), dass sich darin keine Weiß'schen Bereiche ausbilden können.

- Eine Dispersion mit den in Anspruch 4 oder 5 definierten Partikeln kann – beispielsweise nach der oralen Einnahme durch einen zu untersuchenden Patienten –
30 zur Erwärmung von ausgewählten Bereichen des Magen-Darm-Traktes verwendet

werden oder – beispielsweise durch Injektion in die Blutbahn oder direkt in das zu behandelnde Gewebe – zur Erwärmung von Tumorgewebe verwendet werden.

- Im allgemeinen ist es von Vorteil, wenn die Partikel eine niedrige effektive Anisotropie 5 aufweisen (unter „effektiver Anisotropie“ wird hierbei und im folgenden die aus der Form-Anisotropie und aus der Kristall- Anisotropie resultierende magnetische Aniso- tropie verstanden), weil eine Änderung ihrer Magnetisierungsrichtung keine Drehung dieser Partikel erfordert, weshalb auch schnell veränderliche Magnetfelder verwendet werden können. Demgegenüber wird bei der Ausgestaltung nach Anspruch 6 die Tat- 10 sache ausgenutzt, dass bei Partikeln mit genügend großer effektiver Anisotropie (beispielsweise länglichen Partikeln) eine Änderung der Magnetisierungsrichtung eine mechanische Drehung der Partikel voraussetzt, die auch zur Wärmeerzeugung genutzt werden kann.
- 15 Die beim häufigen Ändern der Magnetisierung der magnetischen Partikel freiwerdende Wärme entsteht durch verschiedene Effekte. Bei Partikeln mit mehreren Weiß'schen Bezirken entsteht Wärme bekanntermaßen durch den Hystereseffekt, bei dem Weiß'sche Bezirke gegen molekulare Kräfte aus den natürlichen Gleichgewichtslagen heraus ausgerichtet werden. Der Beitrag pro magnetisierbarer Volumeneinheit ist dabei proportional der Fläche, die die Hystereseschleife einschließt, wenn man die Flussdichte 20 als Funktion der Feldstärke des Magnetfeldes aufrätigt. Insbesondere bei kleinen Partikeln mit einer Monodomäne ist die Wärmeentstehung auf andere Effekte, sogenannte hystereseeähnliche Effekte zurückzuführen. Diese treten im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Hystereseffekten in der Regel nur bei schnell veränderlichen Magnet- 25 feldern auf.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass derzeit eine Vielzahl von magnetischen Partikeln mit unterschiedlichen Formen bekannt ist, wobei die Form unabhängig von den Erwärmungsmechanismen sein kann. Neben kugelförmigen Partikeln gibt es beispielsweise 30 nadelförmige Partikel, die in der Regel mehrere magnetische Domänen besitzen und

unter Einfluss eines Magnetfeldes zur Ausrichtung eine ausgeprägte mechanische Drehung aufweisen. Weiterhin sind flache, linsenförmige Partikel bekannt, bei denen sich die Magnetisierung nur noch innerhalb einer Ebene drehen kann. Für weitere Formen wird hier auf entsprechende Fachliteratur verwiesen.

5

Eine Ausgestaltung nach Anspruch 7 verleiht den magnetischen Partikeln besondere Adhäsionseigenschaften, sodass eine sehr gezielte räumliche Anreicherung der Partikel insbesondere in speziellen Geweben begünstigt wird.

10

Um eine zu große Erwärmung des Zielbereichs zu vermeiden, ist die Ausführung der Partikel gemäß Anspruch 8 besonders vorteilhaft. Überschreitet die Temperatur eines magnetischen Partikels die Curie-Temperatur, so ändert sich trotz eines entsprechenden wechselnden Magnetfeldes die Magnetisierung des Partikels nicht mehr. Folglich entsteht durch dieses Partikel keine Wärme. Sinkt die Temperatur wieder unterhalb die Curie-Temperatur, so reagiert das Partikel wieder auf das Magnetfeld und es entsteht wieder Wärme. Hinsichtlich des jeweils geplanten Einsatzes kann die Curie-Temperatur schon bei der Auswahl der Materialien für die Partikel berücksichtigt werden. Dies ist beispielsweise für die Hyperthermie von Bedeutung, bei der krankhaftes Gewebe auf Temperaturen über 41°C erwärmt wird, aber eine zu große Erwärmung vermieden.

15

werden sollte, da beispielsweise durch Wärmetübertragung umliegendes gesundes Gewebe ebenfalls geschädigt würde. Bei der Thermoablation werden zur akuten Zellzerstörung Temperaturen von über 47°C angestrebt, aber auch hier führen zu hohe Temperaturen zu schädlichen Nebeneffekten.

20

25

Eine Anordnung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist in Anspruch 9 angegeben. Gemäß Anspruch 10 kann ein Gradientenfeld mit Permanentmagneten erzeugt werden. In dem Bereich zwischen zwei Polen mit gleicher Polarität bildet sich ein inhomogenes Magnetfeld aus, das einen kleinen ersten Teilbereich mit niedriger Feldstärke, umgeben von einem zweiten Teilbereich mit größerer Feldstärke, aufweist.

30

Nur bei den Partikeln, die sich im Bereich um den Feld-Nullpunkt (erster Teilbereich)

befinden, ist die Magnetisierung nicht gesättigt. Bei den Partikeln außerhalb dieses Bereiches ist die Magnetisierung im Zustand der Sättigung.

Um das Gradientenfeld schaltbar zu machen, ist nach Anspruch 11 eine Gradienten-

- 5 Spulenanordnung zur Erzeugung eines im Zielbereich vorgesehen, welches dem zuvor beschriebenen Magnetfeld ähnlich ist. Dieses Magnetfeld ist – wenn die Gradienten-Spulenanzordnung z. B. zwei beiderseits des Zielbereichs angeordnete gleichartige, aber von gegensinnigen Strömen durchflossene, Wicklungen umfasst (Maxwellspule) – an einem Punkt auf der Wicklungsachse Null und nimmt beiderseits dieses Punktes mit entgegengesetzter Polarität nahezu linear zu. Bei der Weiterbildung nach Anspruch 12 wird der von der Gradienten-Spulenanzordnung erzeugte Bereich um den Feld-Nullpunkt herum, d.h. der erste Teilbereich, innerhalb des Zielbereichs durch das zeitlich veränderliche Magnetfeld verschoben. Bei geeignetem zeitlichen Verlauf und Orientierung dieses Magnetfeldes kann auf diese Weise der Feld-Nullpunkt den gesamten Zielbereich 15 durchlaufen.

Die lokale Erwärmung geschieht umso schneller, je höher die Frequenz ist, mit der die Position des Feld-Nullpunkt im Zielbereich geändert wird, d. h. je schneller sich das dem magnetischen Gradientenfeld überlagerte zeitlich veränderliche Magnetfeld ändert.

- 20 Es ist aber technisch schwierig, einerseits ein zeitlich veränderliches Magnetfeld zu erzeugen, dessen Amplitude ausreicht, um den Feld-Nullpunkt an jeden Punkt des Zielbereichs zu verschieben und dessen Frequenz zur Änderung genügend groß ist, um eine schnelle Erwärmung zu erzeugen. Dieses Problem wird durch die Ausgestaltung nach Anspruch 13 entschärft, bei der ein der drei unterschiedlich schnell und mit unterschiedlicher Amplitude veränderliche Magnetfelder – vorzugsweise von drei Spulenanzordnungen – erzeugt werden. Als weiterer Vorteil ergibt sich, dass die Frequenzen der Feldänderungen so schnell sein können (z.B. > 20 kHz), dass sie oberhalb der menschlichen Hörgrenze liegen und damit die zusätzliche Belastung eines Patienten reduziert werden kann. Die weitere Ausgestaltung nach Anspruch 14 erlaubt die Verschiebung 25 des feldfreien Punktes in einen dreidimensionalen Bereich.

Zur Erläuterung der Erfindung wurden bisher Beispiele aus der Medizin herangezogen.
Es ist aber ebenso möglich, das erfindungsgemäße Verfahren generell dort anzuwenden;
wo in zu erwärmende Bereiche eines Objekts magnetische Partikel eingebracht werden
können und das Objekt mit Magnetfeldern behandelt werden kann.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 ein Gerät zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens,
- 0 Fig. 2 den durch eine der darin enthaltenen Spulen erzeugten Feldlinienverlauf,
- Fig. 3 eines der im Zielbereich vorhandenen magnetischen Partikel,
- Fig. 4a bis 4c die Magnetisierungskennlinien derartiger Partikel,
- Fig. 4d und 4e die feldstärkeabhängige Erwärmung bestimmter Partikel und deren Positionen in dem Magnetfeld,
- 15 Fig. 5 ein Prinzipschaltbild der Anordnung nach Fig. 1, und
- Fig. 6 die Verschiebung des feldfreien Punktes in einem zweidimensionalen Bereich.

In Fig. 1 ist 1 ein Objekt bezeichnet, in diesem Fall ein Patient, der sich auf einem Patientenlagerungstisch befindet, von dem lediglich die Tischplatte 2 teilweise ange-
deutet ist. Vor einer Behandlung beispielsweise eines Tumors wird dem Patienten 1
eine Flüssigkeit mit magnetischen Partikeln injiziert.

Ein solches Partikel ist in Fig. 3 dargestellt. Es umfasst ein kugelförmiges Substrat 100,
beispielsweise aus Glas, das mit einer z.B. 5 nm dicken weichmagnetischen Schicht 101
beschichtet ist, die beispielsweise aus einer Eisen-Nickel-Legierung (z. B. Permalloy)
besteht. Diese Schicht kann z. B. mit einer Deckschicht 102 überzogen sein, die das
Partikel vor Säure schützt. Die zur Sättigung der Magnetisierung solcher Partikel erforderliche Stärke des Magnetfeldes hängt von deren Durchmesser ab. Bei einem Durchmesser von 10 µm ist dazu ein Magnetfeld von ungefähr 800 A/m (entspricht ungefähr
30 einer Flussdichte von 1 mT) erforderlich, während bei einem Durchmesser von 100 µm

ein Magnetfeld von 80 A/m ausreicht. Wenn man eine Beschichtung aus einem Material mit niedrigerer Sättigungsmagnetisierung wählt oder die Schichtdicke verringert, erreicht man noch niedrigere Werte.

- 5 Fig. 4a und 4b stellen die Magnetisierungskennlinie, d. h. den Verlauf der Magnetisierung M als Funktion der Feldstärke H , in einer Dispersion mit solchen Partikeln dar. Man erkennt, dass sich die Magnetisierung M oberhalb einer Feldstärke $+ H_c$ und unterhalb einer Feldstärke $- H_c$ nicht mehr ändert, d. h. es liegt eine gesättigte Magnetisierung vor. Zwischen den Werten $+ H_c$ und $- H_c$ ist die Magnetisierung nicht gesättigt.

- 10 Fig. 4a erläutert die Wirkung eines sinusförmigen Magnetfeldes $H(t)$, wenn kein weiteres Magnetfeld wirksam ist. Die Magnetisierung springt im Takte der Frequenz des Magnetfeldes $H(t)$ zwischen ihren Sättigungswerten hin und her. Der daraus resultierende zeitliche Verlauf der Magnetisierung ist in Fig. 4a mit $M(t)$ bezeichnet. Man erkennt, dass sich die Magnetisierung ebenfalls periodisch ändert und ein solches Partikel periodisch ummagnetisiert wird.

- 15 Der gestrichelte Teil der Linie in der Mitte der Kurve zeigt den ungefähren mittleren Verlauf der Magnetisierung als Funktion der Feldstärke. Abweichend von dieser Mittellinie verläuft die Magnetisierung bei ansteigendem Magnetfeld H von $- H_c$ bis $+ H_c$ etwas nach rechts und bei abnehmenden Magnetfeld H von $+ H_c$ nach $- H_c$ etwas nach links verschoben. Dieser bekannte Effekt wird Hysterese-Effekt genannt und begründet einen Mechanismus zur Wärmeentstehung. Die sich zwischen den Kurvenverläufen ausbildende Hysterese-Fläche, deren Form und Größe materialabhängig ist, ist ein Maß für die Wärmeentstehung beim Ändern der Magnetisierung.

- 20 In Fig. 4b ist die Wirkung eines sinusförmigen Magnetfeldes $H(t)$ dargestellt, dem ein statisches Magnetfeld H_1 überlagert ist. Da die Magnetisierung dabei in Sättigung ist,

wird sie durch das sinusförmige Magnetfeld $H(t)$ praktisch nicht beeinflusst. Die Magnetisierung $M(t)$ bleibt dort zeitlich konstant. Das Magnetfeld $H(t)$ bewirkt also keine Änderung des Magnetisierungszustandes und ruft keine Erwärmung hervor. Die Hysteresekurve ist hier nicht dargestellt.

5

- Oberhalb und unterhalb des Patienten 1 bzw. der Tischplatte befinden sich mehrere Spulenpaare, deren Wirkungsbereich den Behandlungsbereich definiert (Fig. 1). Ein erstes Spulenpaar 3 umfasst die beiden koaxial oberhalb und unterhalb des Patienten angeordneten, identisch aufgebauten Wicklungen 3a und 3b, die von gleich großen Strömen, jedoch mit entgegengesetztem Umlaufsinn durchflossen werden. Vorzugsweise werden hier Gleichströme eingesetzt. Das dadurch erzeugte Gradienten-Magnetfeld ist in Fig. 2 mit Hilfe der Feldlinien 300 dargestellt. Es hat in Richtung der (senkrechten) Achse des Spulenpaars einen nahezu konstanten Gradienten, und in einem Punkt auf dieser Achse erreicht es den Wert Null. Von diesem feldfreien Punkt ausgehend nimmt die Stärke des Magnetfeld in allen drei Raumrichtungen mit zunehmendem Abstand zu. In einem gestrichelt angedeuteten Bereich 301 (dem ersten Teilbereich) um den feldfreien Punkt herum ist die Feldstärke so gering, dass die Magnetisierung von dort befindlichen magnetischen Partikeln nicht gesättigt ist, während sie außerhalb des Bereichs 301 in einem Zustand der Sättigung ist. In dem außerhalb von 301 verbleibenden Bereich (dem zweiten Teilbereich 302) befindet sich die Magnetisierung der Partikel im Zustand der Sättigung.

20

- Die Größe des Bereiches 301 hängt einerseits von der Stärke des Gradienten des Gradienten-Magnetfeldes ab und andererseits von der Größe des für eine Sättigung erforderlichen Magnetfeldes. Die Feldstärke dieses Magnetfeldes beträgt beispielhaft $800 \frac{A}{m}$ bei einem Durchmesser der in Fig. 3 dargestellten Kugel von $10 \mu m$ und $80 \frac{A}{m}$ bei einem Durchmesser von $100 \mu m$. Bei dem letzten genannten Wert und einem Gradienten der Feldstärke des Magnetfeldes von $160 \cdot 10^3 A/m^2$ hat der Bereich 301, in dem die Magnetisierung der Partikel nicht gesättigt ist, Abmessungen von 1 mm.

30

AP

Überlagert man dem Gradienten-Magnetfeld im Behandlungsbereich ein weiteres Magnetfeld, dann verschiebt sich der Bereich 301 in Richtung dieses Magnetfeldes, wobei die Größe der Verschiebung mit der Stärke des Magnetfeldes zunimmt. Wenn das überlagerte Magnetfeld zeitlich veränderlich ist, ändert sich die Position Bereichs 301
5 zeitlich und örtlich entsprechend.

Zur Erzeugung dieser zeitlich veränderlichen Magnetfelder für jede beliebige Richtung im Raum sind drei weitere Spulenpaare vorgesehen. Das Spulenpaar 4 mit den Wicklungen 4a und 4b erzeugt ein Magnetfeld, das in Richtung der Spulenachse des Spulenpaars 3a, 3b verläuft, also vertikal. Die beiden Wicklungen werden zu diesem Zweck mit gleichem Umlaufsinn von gleich großen Strömen durchflossen. Im Prinzip lässt sich der mit diesem Spulenpaar erzielbare Effekt auch dadurch erreichen, dass den entgegengesetzten gleichen Strömen in dem Spulenpaar 3a, 3b gleichsinnige Ströme überlagert werden, wodurch in dem einen Spulenpaar der Strom abnimmt und in dem anderem 15 Spulenpaar zunimmt. Es kann jedoch von Vorteil sein, wenn das zeitlich konstante Gradienten-Magnetfeld und das zeitlich veränderliche vertikale Magnetfeld von getrennten Spulenpaaren erzeugt werden.

Zur Erzeugung von räumlich horizontal in Längsrichtung des Patienten und in einer 20 dazu senkrechten Richtung verlaufenden Magnetfeldern sind zwei weitere Spulenpaare mit den Wicklungen 5a, 5b und 6a, 6b vorgesehen. Würde man zu diesem Zweck Spulenpaare verwenden, die – ebenso wie die Spulenpaare 3a, 3b und 4a, 4b – vom Helmholtz-Typ wären, dann müssten diese Spulenpaare links und rechts vom Behandlungsbereich bzw. vor und hinter ihm angeordnet sein. Dadurch würde die Zugänglichkeit des Behandlungsbereichs erschwert.

Deshalb sind die Wicklungen 5a, 5 b und 6a, 6b der Spulenpaare ebenfalls oberhalb und unterhalb des Behandlungsbereichs angeordnet, und deshalb müssen sie einen anderen Windungsverlauf haben als das Spulenpaar 4a, 4b. Solche Spulen sind jedoch von 30 Magnetresonanzeräten mit offenem Magneten (open MRI) bekannt, bei denen sich

oberhalb und unterhalb des Behandlungsbereichs ein HF-Spulenpaar befindet, das ein horizontales zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugen kann. Deshalb kann an dieser Stelle auch auf ein näheres Eingehen auf den Aufbau dieser Spulen verzichtet werden.

- 5 Zur Erzeugung des Gradienten-Magnetfeldes können alternativ zu dem in Fig. 1 eingesetzten Spulenpaar 3 auch Permanentmagnete eingesetzt werden. In dem Raum zwischen zwei Polen von Permanentmagneten bildet sich ein ähnliches Magnetfeld wie in Fig. 2 aus, wenn die Pole die gleiche Polarität aufweisen.
- 10 Fig. 5 zeigt ein Prinzipschaltbild des Gerätes nach Fig. 1. Das schematisch dargestellte Spulenpaar 3 (die Anhänge a, b sind in Fig. 5 bei allen Spulenpaaren der Einfachheit halber weggelassen) wird von einer steuerbaren Stromquelle 31 mit einem Gleichstrom versorgt, der von der Steuereinheit 10 steuerbar – und ein- und ausschaltbar ist. Die Steuereinheit 10 arbeitet mit einer Workstation 12 zusammen, über die ein Benutzer 15 das Gerät bedienen kann und über die das Gerät mit einem Netzwerk aus anderen Computern verbunden sein kann. Zusätzlich kann in die Workstation 12 je nach Leistungsfähigkeit auch die Steuereinheit 10 oder andere Komponenten des Gerätes integriert sein. Über eine Tastatur oder ein anderes Eingabegerät 14 sind Eingaben durch einen Benutzer möglich.
- 20 Die Spulenpaare 4, 5, 6 erhalten ihre Ströme von Stromverstärkern 41, 51 und 61. Der zeitliche Verlauf der zu verstärkenden Ströme I_x , I_y und I_z , die die gewünschten Magnetfelder hervorrufen, wird von je einem Waveform-Generator 42, 52 bzw. 62 vorgegeben. Die Waveform-Generatoren 42, 52, 62 werden von der Steuereinheit 10 gesteuert, die den für das jeweilige Behandlungsverfahren erforderlichen zeitlichen Verlauf der Ströme berechnet und in die Waveform-Generatoren lädt. Bei der Behandlung werden diese Signale aus den Waveform-Generatoren ausgelesen und den Verstärker 41, 51, 61 zugeführt, die daraus die für die Spulenpaare 4, 5 und 6 erforderlichen Ströme erzeugen.
- 30

Für Partikel, die durch mechanische Bewegung zur Erwärmung beitragen, kann als Richtwert für die Frequenz der Magnetfeldänderung beispielsweise $130 \frac{\text{kHz}}{\text{A}}$ herangezogen werden (für die in Fig. 3 dargestellten Partikel können in Abhängigkeit der Schicht-Eigenschaften beispielsweise Frequenzen von $25 \frac{\text{kHz}}{\text{A}}$ oder $250 \frac{\text{kHz}}{\text{A}}$ eingesetzt werden), womit sich bei einer für eine vollständige Ummagnetisierung benötigten Feldstärke des Magnetfeldes von $8 \cdot 10^3 \frac{\text{A}}{\text{m}}$ eine Frequenz von etwa 1 MHz ergibt. Mit dieser Frequenz wird eines der drei Spulenpaare 4, 5 oder 6 beaufschlagt, beispielsweise Spulenpaar 4, wodurch der Zielbereich durch ein Wechselfeld beeinflusst wird und der Magnetfeldbereich 301 in Richtung des Magnetfeldes des Spulenpaars 4 ständig schnell oszillierend verschoben wird. Dadurch wird ein quasi-eindimensionaler Bereich mit einer durch die Amplitude des entsprechenden Spulenstroms einstellbaren Länge als Zielbereich des Behandlungsbereichs erwärmt (bei kugelförmiger Gestaltung des Bereichs 301 ergibt sich statt des Streifens ein langer zylindrischer Bereich). Die insgesamt in diesen Streifen eingebrachte Wärmleistung ist unter anderem also abhängig von der Frequenz und der Amplitude des Wechselfeldes (gegeben durch die räumliche Länge des Streifens), sowie von der zur maximalen Wärmeeentwicklung (beispielsweise Sättigungs-Feldstärke) benötigten Feldstärke. Je höher die Frequenz, desto größer die Wärmleistung. Mit Hilfe der beiden übrigen Spulenpaare 5 und 6 wird der schnell oszillierende Magnetfeldbereich 301 in den anderen Dimension so verfahren, dass der gesamte Zielbereich erwärmt wird.

Die Überlagerung der einzelnen Magnetfelder ist beispielhaft in Fig. 6 dargestellt. Die Verschiebung des Bereichs 301 in y-Richtung ist schnell oszillierend und wird durch das sich periodisch ändernde Magnetfeld des Spulenpaars 4 erzeugt. Zur besseren Darstellung wird die Frequenz des durch das Spulenpaar 4 erzeugten Magnetfeldes im Verhältnis zu den Frequenzen des anderen Feldes wesentlich geringer dargestellt, als in der Praxis tatsächlich der Fall ist.

Zu diesem Feld überlagert sich in x-Richtung das zu dem Feld in y-Richtung vergleichsweise langsam veränderliche Feld des Spulenpaars 5. Wenn eine bestimmte Position in

x-Richtung erreicht worden ist, wird die Verschiebung in der x-Richtung umgekehrt (der Bereich 301 wird also zurückgeschoben), und gleichzeitig wird das Feld in y-Richtung um einen konstanten Wert geändert, so dass sich die in Fig. 7 dargestellte zweidimensionale Verschiebung des Bereichs 301 durch den Zielbereich als zu erwähnender Teil des Behandlungsbereichs ergibt. Ist der konstante Wert wesentlich kleiner, so ergibt sich eine nur geringe Verschiebung des Feldes in y-Richtung, sodass durch Überlappungen der Bereich 301 einen Punkt im Zielbereich mehrmals durchfährt. Überlagert man diesem Feld nach jeder Abtastung des zweidimensionalen Bereichs noch jeweils eine Komponente, die das Magnetfeld in z-Richtung verschiebt (entspricht dem Magnetfeld des Spulenpaars 6), dann kann damit der Bereich 301 durch einen dreidimensionalen Zielbereich verfahren werden.

Im allgemeinen besteht zwischen der Verschiebung des Bereiches 301 aus seiner Position im Zentrum der Gradientenspulen-Anordnung 3 und dem Strom durch die Gradientenspulen-Anordnung ein nichtlinearer Zusammenhang. Außerdem müssen in der Regel alle drei Spulen ein Magnetfeld erzeugen, wenn der Bereich 301 entlang einer außerhalb des Zentrums verlaufenden Geraden verschoben werden soll (beispielsweise bei rasterartiger Verschiebung durch den Zielbereich). Dies wird bei der Vorgabe des zeitlichen Verlaufs der Ströme durch die Steuereinheit berücksichtigt, beispielsweise mit Hilfe von geeigneten Tabellen. Der Bereich 301 kann daher auf beliebig geformten Wegen durch den Untersuchungsbereich geschoben werden, sodass das oben beschriebene Verfahren eines schnell oszillierenden Streifens nur als beispielhaft anzusehen ist.

Für bestimmte Anwendungen kann es sinnvoll sein, statt eines eindimensionalen Streifens nur einen punktartigen bzw. kugelförmigen Bereich zu erwärmen und diesen punktartigen Bereich in allen drei Raumrichtungen zu verfahren. Dies kann beispielsweise durch ein in den Figuren nicht dargestelltes fünftes Spulenpaar realisiert werden, welches den ersten Teilbereich 301 schnell oszillierend gerade soweit räumlich verschiebt, dass möglichst nur Partikel, die in und um den Teilbereich 301 lokalisiert sind, zur Erwärmung beitragen. Alternativ kann auch durch eine oder mehrere der Spulen-

paare 4, 5 oder 6 entsprechend ein Wechselfeld erzeugt werden, wobei zur räumlichen Verschiebung des Teilbereichs 301 gleichzeitig entsprechende langsam veränderliche Magnetfelder überlagert werden. Die räumliche und zeitliche Ausgestaltung der schnellen Oszillation ist abhängig von den verwendeten Partikeln.

5

Weiterhin ist es möglich, mit hier nicht dargestellten Komponenten die Temperatur des Zielbereichs während der Behandlung zu ermitteln. Dies kann beispielsweise durch einen Temperatutfühler geschehen, der vor der Behandlung in das Zielgebiet eingebracht wird. Alternativ sind auch bekannte Mikrowellen-Verfahren einsetzbar. Um ein Überhitzen zu verhindern, kann die Frequenz in Abhängigkeit der gemessenen Temperatur während der Erwärmung dynamisch angepasst werden. Beispielsweise wird zur Verlangsamung der Temperaturerhöhung die Frequenz mit steigender Temperatur mehr und mehr gesenkt. Wird kein Mittel zur Temperaturmessung eingesetzt, geschieht die Auswahl der Parameter Frequenz und Dauer aufgrund der Erfahrung des Benutzers.

15

Anstelle der in Verbindung mit Fig. 3 erläuterten magnetischen Partikel mit einem weichmagnetischen Überzug können auch sogenannte Monodomänen-Partikel aus ferro- oder ferri-magnetischem Material verwendet werden. Diese Partikel haben Abmessung im Nanometerbereich und sind so klein, dass sich darin keine magnetischen Domänen bzw. Weiß'schen Bereiche ausbilden können. Diese Partikel können in einer geeigneten kolloidalen Dispersion in die Blutbahn eines Patienten injiziert werden.

20

Derartige Dispersionen werden im MR-Bereich bereits als Kontrastmittel injiziert. Die dort verwendeten magnetischen Partikel haben eine Größe von 5 bis 10 nm. Die zur Sättigung erforderliche magnetische Feldstärke nimmt mit $\frac{1}{d}$, ab, wobei d der

25

Partikeldurchmesser ist. Deshalb sollten die Abmessungen dieser Partikel möglichst groß sein, jedoch nicht so groß, dass sich in ihnen magnetische Domänen ausbilden können. Je nach magnetischem Material liegt die optimale Größe bei einem Wert zwischen 2 und 800 nm.

30

Fig. 4c zeigt einen beispielhaften Verlauf der Magnetisierung eines solchen Partikels bei langsam veränderlichem Magnetfeld H . Im Gegensatz zu den in Fig. 3 dargestellten Partikeln bildet sich hier keine oder eine äußerst geringe Hystereseschleife aus. Ändert sich jedoch das Magnetfeld H schnell, so entsteht Wärme durch eingangs erwähnte Hysterese-ähnliche Effekte, beispielsweise durch die Néel-Rotation (gedämpfte Spin-Dynamik sowie Anisotropien im molekularen Aufbau), durch die Rotation der Partikel in dem umgebenden Medium oder durch die ferromagnetischen Resonanz. Da die Effekte bekannt sind, wird an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen und auf entsprechende Fachliteratur verwiesen.

In bestimmten Arten solcher Partikel entsteht besonders viel Wärme, wenn das Magnetfeld nicht in dem gesamten Bereich zwischen den beiden zur Sättigung notwendigen Feldstärken $-H_c$ und $+H_c$, sondern nur in einem kleinen Bereich geändert wird. Fig. 4d zeigt beispielhaft für ein solches Partikel die Menge der erzeugten Wärme A in Abhängigkeit von dem Magnetfeld H , wobei jeder Feldstärke H zusätzlich ein schnell oszillierendes Wechselfeld $H(t)$ mit dem im Vergleich zur Feldstärke H sehr geringen Betrag ΔH überlagert ist, sodass sich ein Gesamtfeld von $H = H_{\text{const}} \pm \Delta H$ ergibt. Die Feldstärke ΔH ist im Vergleich zu H_{const} so gering, dass sie in Fig. 4d nicht darstellbar ist. In Fig. 4d ist unter Einfluss des Wechselfeldes ΔH die Erzeugung von Wärme bei einer Feldstärke $H = H_2 \pm \Delta H$ am größten. Neben der Amplitude ist die Wahl der Frequenz des Wechselfeldes ΔH in starkem Maße abhängig von der Ausgestaltung der Partikel und kann von einigen hundert Hertz bis in den Mikrowellenbereich reichen.

Daraus folgt, dass beim Verschieben des ersten Teilbereichs ein solches Partikel dann die meiste Wärme erzeugt, wenn der die Feldstärke H_2 aufweisende Bereich des ersten Teilbereichs das Partikel durchflutet. Zur Verdeutlichung ist in Fig. 4e das Gradientenfeld aus Fig. 2 mit dem ersten Teilbereich 301 dargestellt. Die Linie 305 kennzeichnet einen Bereich mit der Feldstärke H_2 . Wird der Bereich 301 nun sehr geringfügig und schnell oszillierend um den dargestellten Koordinaten-Nullpunkt räumlich verschoben,

- so wird (insbesondere dem Bereich mit der Feldstärke H_2) ein Wechselfeld überlagert und die in der Nähe oder auf der Linie 305 lokalisierten Partikel erzeugen die meiste Wärme. Die weit innerhalb der Linie 305 lokalisierten Partikel tragen dann kaum zur Wärmeerzeugung bei, da die Feldstärke H in dem Bereich kleiner als H_2 ist und nach Fig. 4d bei solchen Feldstärken nur wenig Wärme entsteht. In diesem Fall ist die Ausgestaltung des Magnetfeldes innerhalb der Linie 305 nebensächlich und die Feldstärke müsste, anders als hier dargestellt, auch nicht zwangsläufig zu null werden. In Abhängigkeit des bei der schnellen räumlichen Verschiebung zurückgelegten Weges und / oder des die Wärmeentstehung begründenden hysterese-ähnlichen Effektes kann es vorkommen, dass die zur Erwärmung beitragenden Partikel nicht wie in Fig. 4e gezeigt in einem zusammenhängenden Unterbereich um die Linie 305, sondern in mehreren voneinander getrennten Unterbereichen des ersten Teilbereichs 301 lokalisiert sind.
- Bei magnetischen Partikeln ist zu beobachten, dass sie sich in unterschiedlichen Gewebetypen in unterschiedlichem Maße anreichern. Dieser Effekt kann zur gezielten Positionierung der magnetischen Partikel und damit zur örtlichen Erwärmung ausgenutzt und noch dadurch verstärkt werden, dass die Partikel mit einer Hülle aus organischen Molekülen umgeben werden, die die Bioverträglichkeit erhöhen und bestimmte Adhäsionseigenschaften aufweisen, um sich an oder in bestimmten biologischen Strukturen anzureichern. Im Idealfall geschieht die Anreicherung der Partikel nur in den zu behandelnden Gewebeteilen, was einerseits die Gefahr versehentlicher Erwärmung benachbarter Gewebeteile reduziert und andererseits die Anforderungen an die Präzision des räumlichen Verschiebens des ersten Teilbereichs herabsetzt.
- Eine Erwärmung des Zielbereichs über eine maximale Temperatur hinaus ist vermeidbar, indem das magnetische Material der Partikel eine Curie-Temperatur aufweist, die in der Nähe der maximal erlaubten Temperatur liegt. Bei einer Temperaturerhöhung über die Curie-Temperatur hinaus verlieren die Partikel ihre magnetischen Eigenschaften, wodurch bei einer Änderung des Magnetfeldes keine Ummagnetisierung und somit keine weitere Erwärmung mehr stattfindet. Wird die Curie-Temperatur wieder unterschritten, so sind die Partikel erneut magnetisierbar.

Ähnliche Effekte, die ebenfalls zur Temperatursteuerung eingesetzt werden können, sind bei einigen ferrimagnetischen Materialien zu beobachten. Bei Erreichen einer sogenannten „Kompensationstemperatur“ geht die zur Sättigung notwendige magnetische Feldstärke auf ungefähr den Wert Null zurück. Bei geringfügiger Überschreitung steigt diese notwendige Feldstärke sofort wieder an. Ein weiterer Effekt zur Temperatursteuerung ist die Ausnutzung von temperaturabhängigen Änderungen der Anisotropien einiger magnetischen Partikel.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Erwärmung von in einem Zielbereich befindlichen magnetischen Partikeln, mit den Schritten
 - a) Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Zielbereich ein erster Teilbereich (301) mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich (302) mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
 - b) Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Zielbereich so lange und mit einer solchen Frequenz, dass sich der Zielbereich erwärmt.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche im Zielbereich ein örtlich und zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt wird.
- 15 3. Verwendung von Monodomänen-Partikeln aus ferro- oder ferrimagnetischen Material in einem Verfahren nach Anspruch 1.
4. Verwendung von Multidomänen-Partikeln aus ferro- oder ferrimagnetischen Material in einem Verfahren nach Anspruch 1.
- 20 5. Verwendung von Substraten mit Abmessungen im μm -Bereich, die mit einer im Vergleich zu diesen Abmessungen dünnen Schicht aus einem ferromagnetisch weichen Material versehen sind, als Multidomänen-Partikeln nach Anspruch 4.

6. Verwendung der Partikel nach Anspruch 3 oder 4 in einer kolloidalen Dispersion.
7. Verwendung von mit einer Molekül-Hülle umgebenden Partikeln zur gewebespezifischen Anreicherung in einem Verfahren nach Anspruch 1.
8. Verwendung von Partikeln in einem Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Curie-Temperatur der Partikel der nach der gewünschten Erwärmung im Zielbereich vorherrschenden Temperatur oder einer maximal erlaubten Temperatur im Zielbereich entspricht.
9. Anordnung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 mit
 - a) Mitteln zur Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Zielbereich ein erster Teilbereich (301) mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich (302) mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
 - b) Mitteln zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Zielbereich so lange und mit einer solchen Frequenz, dass sich der Zielbereich erwärmt.
10. Anordnung nach Anspruch 9, wobei die Mittel zur Erzeugung des Magnetfeldes eine Permanentmagnetanordnung zur Erzeugung eines magnetischen Gradientenfeldes umfassen, das in dem ersten Teilbereich des Zielbereichs seine Richtung umkehrt und einen Nulldurchgang aufweist.
11. Anordnung nach Anspruch 9, wobei die Mittel zur Erzeugung des Magnetfeldes eine Gradientenspulenanordnung zur Erzeugung eines magnetischen Gradientenfeldes umfassen, das in dem ersten Teilbereich des Zielbereichs seine Richtung umkehrt und einen Nulldurchgang aufweist.

12. Anordnung nach Anspruch 9 mit Mitteln zur Erzeugung eines dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten zeitlich veränderlichen Magnetfeldes zwecks Verschiebung der beiden Teilbereiche in dem Zielbereich.
- 5 13. Anordnung nach Anspruch 9 mit Mitteln zur Erzeugung eines ersten und wenigstens zwei weiteren, dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten Magnetfeldern, wobei das erste Magnetfeld zeitlich schnell und mit niedriger Amplitude veränderlich ist und die zwei weiteren Magnetfelder zeitlich langsam und mit großer Amplitude veränderlich sind.
- 10 14. Anordnung nach Anspruch 13, wobei die drei Magnetfelder im Zielbereich im wesentlichen zueinander senkrecht verlaufen.

PHDE020195

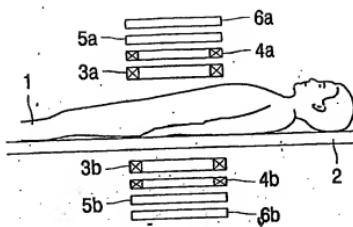


FIG. 1

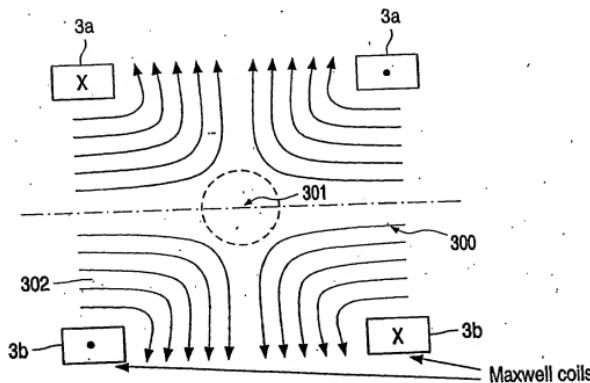


FIG. 2

PHDE020195

2/5

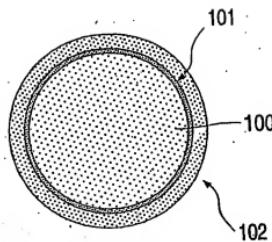


FIG. 3

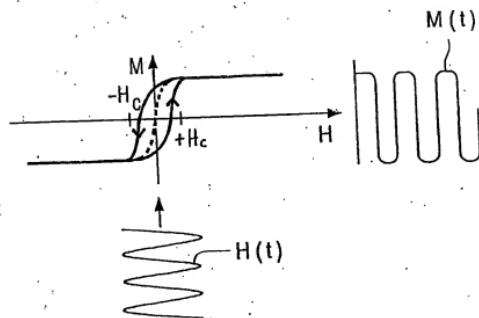


FIG. 4a

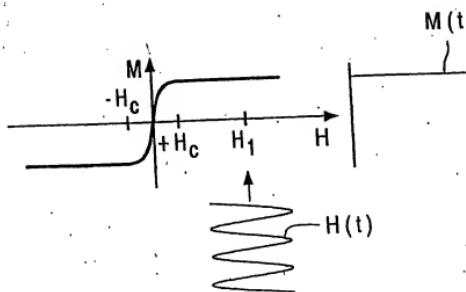


FIG. 4b

PHDE020195

3e

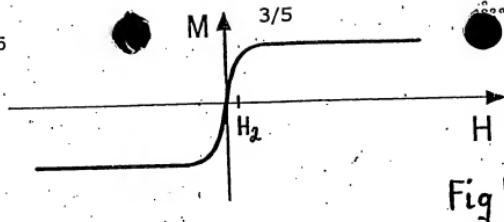


Fig 4c

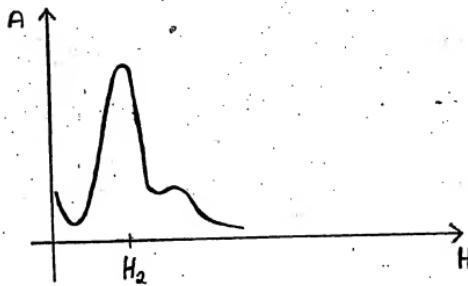


Fig. 4d

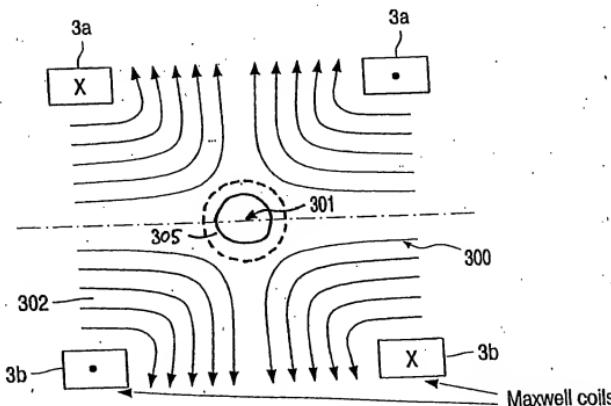


FIG. 4e

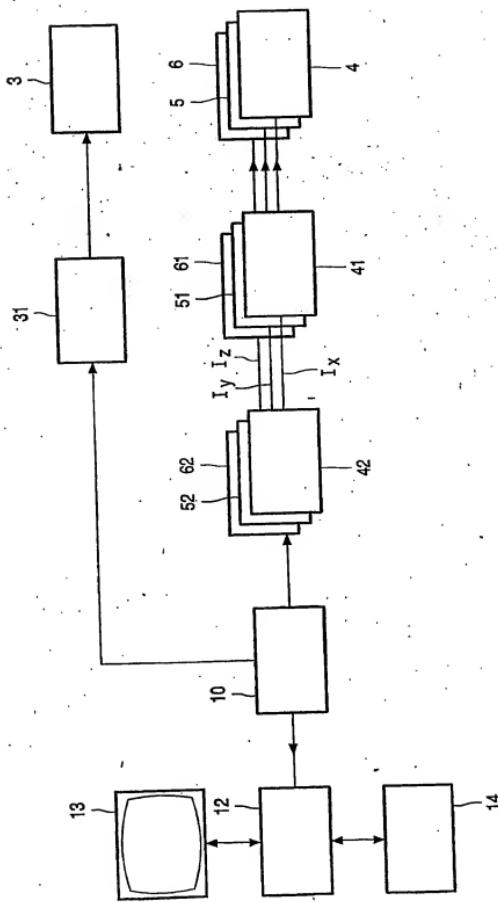


FIG. 5

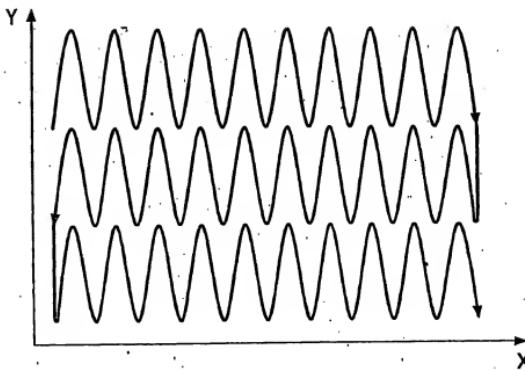


FIG. 6